

# AVALUACIÓ DEL FILTRAT GLOMERULAR EN CANDIDATS A DONANT RENAL VIU

Autor: CARLES ARTIGAS GUIX

Director: Ignasi Carrió i Gasset

Departament de Medicina  
Universitat Autònoma de Barcelona (UAB)

Treball de recerca per la suficiència investigadora  
Curs 2010-11 (setembre)

## DADES DEL TREBALL

Títol: AVALUACIÓ DEL FILTRAT GLOMERULAR EN  
CANDIDATS A DONANT RENAL VIU

Autor: CARLES ARTIGAS GUIX

Titulació: Llicenciat

Director: Ignasi Carrió i Gasset

Departament de Medicina  
Universitat Autònoma de Barcelona (UAB)

Treball de recerca per la suficiència investigadora  
Curs 2010-11 (setembre)

Paraules clau: filtrat glomerular  
donant viu renal  
<sup>51</sup>Cr-EDTA

Resum: En una població de pacients candidats a ser donant renal viu, la determinació acurada i precisa de la de la taxa de filtrat glomerular (TFG) és important ja que d'ella en depen que s'accepti o rebutji un candidat a donant renal viu. En aquest estudi es compara la determinació de la TFG calculada segons el mètode isotòpic amb <sup>51</sup>Cr-EDTA amb la TFG calculada amb mètodes estimatius basats en substàncies endògenes com la creatinina i la cistatina.

### *Agraïments*

- *A la Blanca, pel seu suport inestimable*
- *Al meu pare, per l'exemple rebut*
- *Als companys de medicina nuclear i de la fundació puigvert  
ja que sense ells no hauria estat possible*

## **ÍNDEX**

1. Resum .....	pàg. 1
2. Introducció .....	pàg. 2
3. Material i mètodes .....	pàg. 4
4. Resultats .....	pàg. 6
5. Discussió .....	pàg. 8
6. Conclusió .....	pàg. 9
7. Bibliografia .....	pàg. 10

## **AVALUACIÓ DEL FILTRAT GLOMERULAR EN CANDIDATS A DONANT RENAL VIU**

### **RESUM**

#### **Objectiu**

En una població de pacients candidats a ser donant renal viu, es compara la determinació de la taxa de filtrat glomerular (TFG) amb  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA amb altres mètodes estimatius.

#### **Material i mètodes**

S'inclouen 40 candidats donants renals vius [(13 barons, edat mitja 53 anys (rang 33-71)]. A cadascun d'ells es determina la TFG a partir de la taxa d'aclariment de  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA com gold estàndard, utilitzant la tècnica de 2 extraccions i ajustant el resultat a la superfície corporal. Així mateix, en cadascun d'ells es calcula la TFG amb mètodes estimatius: Clearance de Creatinina (CrCl), fórmula Cockcroft-Gault (CG), equacions basades en la creatinina (MDRD-IDMS i CKD-EPI) i basades en la Cistatina C amb les equacions de Grubb (2005) i Larsson (2004). Mitjançant l'anàlisi estadística de Bland Altman s'obté informació de la diferència mitjana i la correlació de cadascun d'ells.

#### **Resultats**

Les mitjanes de la TFG obtingudes per cada mètode han estat:  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA 90 (64-154) mL/min/1.73m<sup>2</sup>, CrCl 113 (58-234) mL/min/1.73m<sup>2</sup>, CG 99 (74-136)mL/min/1.73m<sup>2</sup>, MDRD-IDMS 89 (64-115) mL/min/1.73m<sup>2</sup>, CKD-EPI 94 (68-116)mL/min/1.73m<sup>2</sup>, Grubb(2005) 113 (73-216) mL/min/1.73m<sup>2</sup> i Larsson(2004) 133(89-249) mL/min/1.73m<sup>2</sup>. Tots excepte el MDRD-IDMS sobreestimen la TFG. El mètode estimatiu més fiable és el MDRD-IDMS amb una diferència mitja en % de -0.3 mL/min/1.73m<sup>2</sup> (-1.3 mL/min/1.73m<sup>2</sup> en valors absoluts). El segueix CKD-EPI amb un 6.1% mL/min/1.73m<sup>2</sup> (4.1 mL/min/1.73m<sup>2</sup> en valors absoluts).

#### **Conclusió**

Els resultats obtinguts evidencien una variabilitat important entre els diferents mètodes utilitzats per determinar la TFG en donants renals vius. En cas de no disposar de  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA, les equacions estimatives basades en creatinina (MDRD-IDMS i CKD-EPI) són les que ens proporcionen una millor aproximació.

## **INTRODUCCIÓ**

La valoració de la taxa de filtració glomerular (TFG) determina el grau de funció renal i és un paràmetre important per a la monitorització i avaluació de la mateixa. Les conseqüències de calcular de forma imprecisa la funció renal d'una població de la qual en derivaran actuacions mèdiques específiques són diverses: canvi de la dosimetria d'un fàrmac en funció del filtrat glomerular, indicació o rebuig de tractaments o intervencions (ex. Quimioteràpia, antiinflamatoris), interconsulta amb el nefròleg i l'acceptació o no d'un candidat a donant viu renal entre d'altres.

El mètode de referència per al càlcul del filtrat glomerular és la infusió contínua d'inulina. De totes maneres la complexitat tècnica i metodològica de la determinació plasmàtica d'inulina fa que no estigui disponible en la majoria de centres hospitalaris. Per altra banda, en centres amb servei de medicina nuclear o radiofarmàcia, la tècnica de referència o *gold standard* per al càlcul de la TFG és la injecció d'etilendiamintetraacetat de  $^{51}\text{Cr}$  ( $^{51}\text{Cr}$ -EDTA) i la posterior quantificació en diferents mostres plasmàtiques en el temps a mida que el radiotraçador s'elimina per via renal. El  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA va ser utilitzat per calcular la TFG per primer cop l'any 1967<sup>1</sup>, és un complex molt estable, té una vida mitja de 28 dies i emet amb una energia de 325 KeV.

Podem dir que una substància és ideal per a mesurar la TFG quan es filtra lliurement pel glomèrul sense patir fenòmens de secreció o reabsorció tubular, sense unir-se a proteïnes plasmàtiques ni excretar-se per altres vies diferents de la renal. D'aquesta manera l'aclariment renal és igual al filtrat glomerular. Aquest és el cas del  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA que guarda una excel·lent correlació amb l'aclariment d'inulina<sup>2,3</sup>.

D'altra banda, una altra tècnica per calcular el filtrat glomerular és fer-ho de manera indirecta a partir de la concentració plasmàtica de substàncies endògenes. La creatinina és la més utilitzada fins al moment, tot i que presenta importants variabilitats inter i intraindividus en els seus resultats. La concentració de creatinina sèrica es veu afectada per la dieta i la massa

muscular i la seva secreció tubular augmenta amb davallades de la TFG, obtenint valors de creatinina sèrica normals amb TFG baixes de fins a  $60\text{ml/min/1.73 m}^2$  <sup>4</sup>. Numeroses fórmules i algoritmes estimatius han anat apareixent per a millorar el valor predictiu de la creatinina i corregir aquestes desviacions tenint en compte l'alçada el pes, el sexe i l'edat. Aquestes fórmules, però, deriven de diferents estudis realitzats en poblacions diferents, generalment amb insuficiència renal i amb mètodes de medició de la creatinina en sang també diferents. Les equacions utilitzades a la pràctica clínica diària com la derivada de la "Modification of Diet in Renal Disease" (MDRD) <sup>5</sup>, "Cockcroft-Gault" (CG) <sup>6</sup> i la de recent aparició "Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation" (CKD-EPI)<sup>7</sup>, es creu que no són prou precises i hi ha pocs estudis que analitzin la seva validesa en donants vius renals. És de vital importància obtenir un càlcul precís de la TFG en donants renals vius per a establir si un pacient és acceptat com a donant i per obtenir informació que ens ajudi a predir el comportament de l'injert<sup>8</sup> així com fer un seguiment del mateix per detectar hiperfiltració renal en el procés de rebuig crònic <sup>1</sup>.

Una altra forma de determinar el filtrat glomerulat ha estat tradicionalment l'aclariment de creatinina en orina de 24 hores, però els seus valors segueixen basats en la creatinina i afectats per tant, per les seves limitacions i, a més, per la dificultat en fer una correcta recollida d'orina de 24 hores.

També s'ha proposat darrerament la utilització d'altres substàncies endògenes, com alternativa a la creatinina, per a calcular el filtrat glomerular, buscant que no fossin depenents de la massa muscular i que no patissin secreció tubular. Una substància que ja s'utilitza en alguns centres com a marcador de funció renal és la cistatina C i les determinacions de filtrat a partir d'equacions basades en ella (fòrmula de Grubb<sup>9</sup> i fòrmula de Larsson<sup>10</sup>). No hi ha estudis que estudin el comportament d'aquestes equacions en pacients donants vius renals.

Actualment no hi ha consens entre els diferents centres de trasplantament renal sobre quin mètode utilitzar, ja que no disposem de mètodes precisos per a

calcular el filtrat glomerular en donants vius, i diferents estudis publicats mostren que les diferents fórmules estimatives sobreestimen o infraestimen el filtrat glomerular<sup>11-13</sup>. La cistatina encara no s'ha utilitzat de forma estandaritzada a Espanya i hi ha molt poca informació al seu respecte.

Aquest estudi preten comparar els mètodes estimatius de la TFG amb el <sup>51</sup>Cr-EDTA com a “gold standart”, en una mateixa població de candidats a donant viu renal potencialment sans. Valorar quin és el que millor es correlaciona i el comportament en donants vius de nous mètodes estimatius com la cistatina C i la CKD-EPI.

## **MATERIAL I MÈTODES**

Sinclouen a l'estudi tots els potencials donants valorats a la unitat de trasplantament renal de manera consecutiva. D'aquesta manera s'obté una mostra de 40 pacients candidats a donant renal viu entre març de 2009 i abril de 2010. Dels 40 pacients, 13 eren homes, amb una edat mitja de 53 anys en un rang entre 33 i 71 anys.

A cadascun d'ells es va determinar la TFG a partir de la taxa d'aclariment de <sup>51</sup>Cr-EDTA com gold estàndard, utilitzant la tècnica de 2 extraccions i ajustant el resultat a la superfície corporal.

A cada pacient es va injectar una dosi de <sup>51</sup>Cr-EDTA de 3,7 MBq per via endovenosa, registrant prèviament el pes i l'alçada del pacient. Posteriorment es van extreure dues mostres de 10ml de sang al braç contralateral a la injecció del radiotracador, a les 120 minuts i 240 minuts respectivament. Les mostres de sang es van deixar sedimentar durant 24 hores i posteriorment es va comptabilitzar l'activitat, en una mostra de 2 ml, del plasma obtingut de cadascuna de les dues mostres de sang així com dels seus corresponents controls obtinguts d'un estàndard preparat en 1000 ml d'aigua destilada amb la mateixa activitat en MBq. Pel comptatge s'utilitzà un comptador gamma (model Packard D5005 Cobra II), establint prèviament la finestra d'energia pel <sup>51</sup>Cr (màxima energia 240-400, pic d'energia en 320 KeV).

Pel càlcul de la TFG es va utilitzar el mètode simplificat de la segona exponencial corregit per una superfície corporal de  $1.73 \text{ m}^2$ <sup>14</sup>.



Així mateix, en cadascun d'ells es va realitzar una extracció de sang a partir de la qual es va realitzar la determinació de creatinina en sang pel mètode de Jaffé compensat, estandarditzat en front al mètode de referència d'espectrometria de masses-dilució (IDMS).

La determinació de Cistatina C es va realitzar pel mètode turbidimètric i nefelomètric.

El càlcul de la TFG segons mètodes estimatius es va realitzar aplicant les equacions escaients segons el mètode utilitzat:

- Clearance de Creatinina (CrCl):

$$C_{Cr} = \frac{U_{Cr} \times 24\text{-hour volume}}{P_{Cr} \times 24 \times 60\text{mins}} \quad C_{Cr\text{-corrected}} = \frac{C_{Cr} \times 1.73}{BSA}$$

- Cockcroft-Gault (CG):

$$eC_{Cr} = \frac{(140 - \text{Age}) \times \text{Mass (in kilograms)} \times \text{Constant}}{\text{Serum Creatinine (in } \mu\text{mol/L)}}$$

- Equacions basades en la creatinina:

- o MDRD-IDMS:

$$eGFR = 186 \times \text{Serum Creatinine}^{-1.154} \times \text{Age}^{-0.203} \times [1.210 \text{ if Black}] \times [0.742 \text{ if Female}]$$

- o CKD-EPI:

$$eGFR = 141 \times \min(\text{SCr}/k, 1)^a \times \max(\text{SCr}/k, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{Age}} \times [1.018 \text{ if Female}] \times [1.159 \text{ if Black}]$$

- Equacions basades en la Cistatina C:

- o Larsson (2004):

$$GFR = 99.43 * s\text{-cystatin C}^{-1.5837}$$

- o Grubb (2005):

$$GFR = 84.69 * s\text{-cystatin C}^{-1.680} * 1.384 \text{ (age < 14 years)}$$

Mitjançant l'anàlisi estadística de Bland Altman s'obté informació de la diferència mitjana, la correlació i la precisió relativa de cadascun d'ells.

## **RESULTATS**

L'edat mitjana va ser de 53 anys en un rang entre 33 i 71 anys. La TFG mitjana en l'estudi amb la tècnica de referència  $^{51}\text{Cr-EDTA}$  de va ser de 90 (64-154) mL/min/1.73m<sup>2</sup>. L'aclariment de creatinina mitjà observat va ser de 113 (58-234) mL/min/1.73m<sup>2</sup>. En quant als mètodes estimatius, la fórmula de CG va donar uns valors mitjans de 99 (74-136)mL/min/1.73m<sup>2</sup>, l'equació estimativa basada en la creatinina MDRD-IDMS 89 (64-115) mL/min/1.73m<sup>2</sup>, CKD-EPI 94 (68-116) mL/min/1.73m<sup>2</sup>, els mètodes basats en la cistatina C equació de Grubb(2005) 113 (73-216) mL/min/1.73m<sup>2</sup> i equació de Larsson(2004) 133(89-249) mL/min/1.73m<sup>2</sup>.

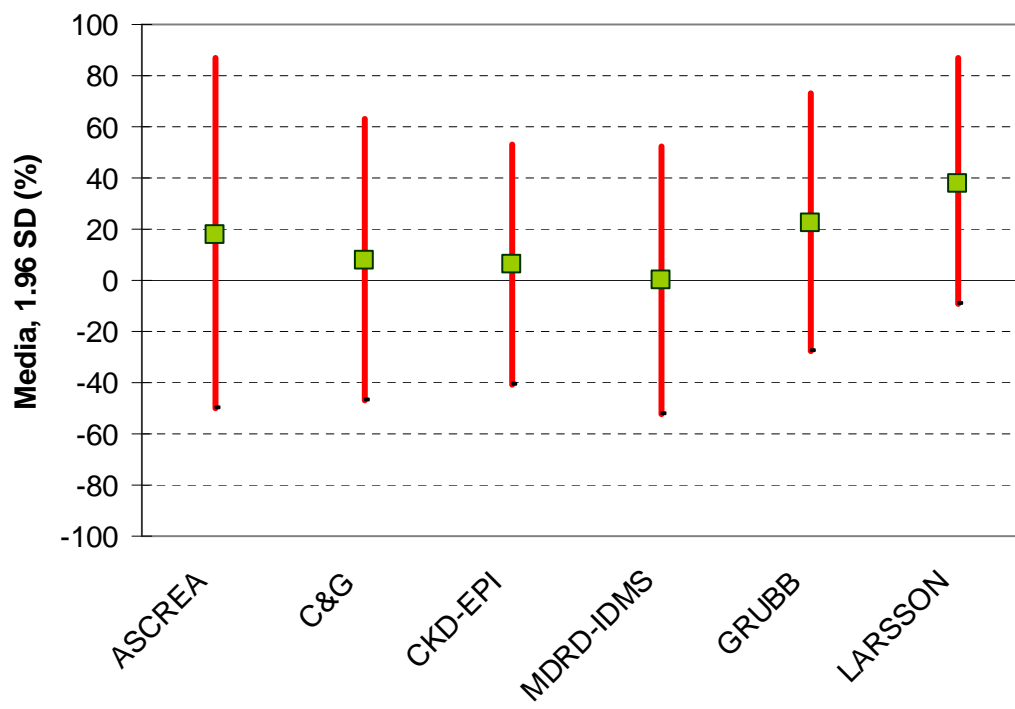
Amb la finalitat de veure el viaix o si un mètode sobreestima o infraestima el valor del "gold standard", es calcula la diferència mitjana i el percentatge de diferència mitjana amb l'anàlisi estadístic de Bland Altman. A l'estudi realitzat al nostre centre tots els mètodes utilitzats sobreestimaven el valor de referència del  $^{51}\text{Cr-EDTA}$  excepte l'equació estimativa basada en creatinina MDRD (taula 1). L'aclariment de creatinina sobreestima en 20.7 mL/min/1.73m<sup>2</sup> (18% en percentatge) i juntament amb les equacions estimatives basades en cistatina són les que més sobreestimen amb uns valors de diferència mitjana en %, de 38% mL/min/1.73m<sup>2</sup> la fórmula de Larsson i de 22% mL/min/1.73m<sup>2</sup> en la equació de Grubb. En quant a les equacions estimatives basades en la creatinina, la CKD-EPI també sobreestima com la resta, però en menor grau. El mètode estimatiu més fiable, per tant, és el MDRD amb una diferència mitjana en % de -0.3 mL/min/1.73m<sup>2</sup> (-1.3 mL/min/1.73m<sup>2</sup> en valors absoluts). El segueix CKD-EPI amb una diferència mitjana del 6.1% (4.1 mL/min/1.73m<sup>2</sup> en valors absoluts) i la fórmula de CG amb un 7.8% (6.2 mL/min/1.73m<sup>2</sup> en valors absoluts) (Veure gràfic 1).

La correlació va ser significativa entre els cada mètode estimatiu i el mètode isotòpic de referència amb una  $p < 0.005$ .

- Taula 1: Diferències mitjanes de la TFG en valors absoluts i en percentatge.

	Diferències en valors absoluts (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )		Diferències en %	
	x	± 1.96 s	x	± 1.96 s
Aclariment de creatinina	20.7	102 a -61	18	87 a -50
Cockcroft & Gault (CG)	6.2	62 a -49	7.8	63 a -47
CKD-EPI	4.3	50 a -41	6.1	53 a -41
MDRD-IDMS	-1.3	48 a -51	-0.3	52 a -52
Grubb 2005	23	83 a -36	22	73 a -28
Larsson 2004	43	107 a -20	38	87 a -9

- Gràfic 1: Mitjana de les diferències (%) entre la TFG mesurada amb <sup>51</sup>Cr-EDTA, aclariment de creatinina i equacions estimatives



## **DISCUSSIÓ**

La determinació acurada de la TFG en l'estudi de candidats a donant renal viu, continua sent de vital importància ja que d'aquesta mesura en depen la decissió d'acceptar o rebutjar un possible donant. Ens aporta informació de la funció renal post nefrectomia i assegura que el receptor rep un ronyó en condicions. Aquest últim punt és particularment important ja que una TFG baixa en el donant és un factor de risc de pèrdua de l'injert renal <sup>15</sup>. Com ja s'ha comentat anteriorment, el patró or és la determinació isotòpica amb <sup>51</sup>Cr-EDTA. De totes maneres, aquesta tècnica requereix d'un laboratori experimentat i amb capacitat per manipular radiofàrmacs, infermers amb el certificat d'operador d'instal·lacions radiactives, instal·lacions que segueixin les mesures de radioprotecció i maquinària adequada. A més el seu cost no és despreciable. Tot això fa que no sempre sigui factible la realització d'estudis isotòpics per mesurar el filtrat glomerular. Així doncs és especialment important comptar amb mètodes de quantificació de la TFG precisos que puguin ser una alternativa vàlida al mètode isotòpic i assegurin una funció renal acceptable després de la nefrectomia.

En el nostre estudi hem inclòs no només els mètodes estimatius més utilitzats, sino també nous mètodes estimatius basats en substàncies endògenes diferents de la creatinina. Els mètodes estimatius basats en cistatina de Larsson i Grubb, presenten valors de filtrat glomerular en pacients sans, potencials donants vius renals, bastant allunyats dels valors de referència. Ambdós mètodes sobreestimen considerablement els valors de referència, indicant que són mètodes poc fiables en l'estudi de donants renals vius.

En quant als mètodes estimatius basats en la creatinina, aquests també sobreestimen, tot i que en menor grau. L'excepció és l'equació MDRD, que és el que més s'apropa al valor de referència, infraestimant mínimament. De totes maneres, la correlació és dèbil, tot i que significativa. És per això que creiem que no es pot justificar el seu ús com a substitut del mètode isotòpic (<sup>51</sup>Cr-EDTA). És cert que en molts centres que realitzen trasplantament renal de

donant viu es troben amb la impossibilitat de realitzar estudis isotòpics. És llavors quan tenim en compte els mètodes estimatius, sempre tenint en ment les seves limitacions alhora d'interpretar els resultats. Si hem d'utilitzar un mètode estimatiu per l'estudi de donant renal i no disposem de mètode isotòpic, el mètode més acurat és l'equació estimativa basada en la creatinina MDRD, seguida d'aprop per l'equació CKD-EPI.

Un cop extirpat el ronyó, el donant es queda amb un únic ronyó per a realitzar les funcions que fins el moment es realitzaven entre 2 ronyons. Hi ha molt pocs estudis que avaluin la TFG en el donant post nefrectomia. En el moment actual s'estan recollint dades en el nostre centre per a estudiar la TFG en pacients nefrectomitzats, un any post nefrectomia. Es creu que el ronyó restant és capaç de suplir part de la funció renal mancant, augmentant el seu funcionalisme de manera compensadora. En el seguiment del donant renal és de rellevància el fet d'identificar aquells donants que desenvolupen una menor recuperació de filtrat glomerular després de la nefrectomia i que per tant seran candidats a un seguiment més estricte dels factors de progressió de la malaltia renal.

La situació actual és que no disposem de mètodes estimatius exactes per a calcular el filtrat glomerular i es coneix que les diferents fórmules sobreestimen o infraestimen el filtrat glomerular. Els nous mètodes estimatius basats en la cistatina i la creatinina no han demostrat ser equiparables al mètode isotòpic.

## **CONCLUSIÓ**

En conclusió podem afirmar que els resultats obtinguts evidencien una variabilitat important entre els diferents mètodes utilitzats per determinar la TFG en donants renals vius. Cap d'aquests mètodes estimatius ha demostrat poder equiparar-se al mètode isotòpic. De totes maneres, en cas de no disposar de <sup>51</sup>Cr-EDTA, les equacions estimatives basades en creatinina (MDRD-IDMS i CKD-EPI) són les que ens proporcionen una millor aproximació, essent clínicament útils sempre i quan s'utilitzi previngudament, tenint en compte i comprenent les seves limitacions alhora d'interpretar els resultats.

**BIBLIOGRAFIA**

- 1.- Estorch M, Tembl A, Antonijoan R, Hernandez A, Mari C, Flotats A, Camacho V, Sola R, Barbanoj M, Carrio I. Evaluation of renal graft haemodynamia by  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA and o-[ $^{131}\text{I}$ ]iodohippurate: its use in the early diagnosis of glomerular hyperfiltration. Nucl Med Com. 2003 Jun;24(6):679-82.
- 2.- Hagstam KE, Nordenfelt I, Svensson L. Comparison of different methods for determination of glomerulat filtration rate in renal disease. Scand J Cln Lab Invest 1974; 34: 31-36.
- 3.- Rehling M, Moller ML, Thamdrup B, Lund JO, Trap-Jensen J. Simultaneous measurement of renal clearance and plasma clearance of  $^{99\text{mTc}}$ -labelled DTPA,  $^{51}\text{Cr}$ -labelled EDTA and inuline in man. Clin Sci 1984; 66: 613-619.
- 4.- Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. Clin Chem 1992; 38: 1933.
- 5.- Levey AS, Greene T, Kusek JW, et al. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. JamSoc Nephrol 2000; 11: A0828.
- 6.- Cockcroft DW, GaultMH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976; 16: 31
- 7.- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med. 2009 May 5;150(9):604-12.
- 8.- Issa N, Stephany B, Fatica R, et al. Donor factors influencing graft outcomes in live donor kidney transplantation. Transplantation 2007; 83: 593.

- 9.- Grubb A, Nyman U, Björk J, Lindström V, Rippe B, Sterner G, Christensson A. Simple Cystatin C-based prediction equations for glomerular filtration rate compared with the modification of diet in renal disease prediction equation for adults and the Schwartz and the Counahan-Barratt prediction equations for children. Clin Chem 2005; 51:1420-1431.
- 10.- Larsson A, Malm J, Grubb A, Hansson LO. Calculation of glomerular filtration rate expressed in mL/min from plasma cystatin C values in mg/L. Scand J Clin Lab Invest. 2004;64(1):25-30.
- 11.- Rule AD, Larson TS, Bergstralh EJ, Slezak JM, Jacobsen SJ, Cosio FG. Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease. Ann Intern Med 2004; 141: 929.
12. Poggio ED, Wang X, Greene T, Van Lente F, Hall PM. Performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft–Gault equations in the estimation of GFR in health and in chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol
- 13.- Lin J, Knight EL, Hogan ML, Singh AK. A comparison of prediction equations for estimating glomerular filtration rate in adults without kidney disease. J Am Soc Nephrol 2003; 14: 2573.
- 14.- Bröchner-Mortensen J.A Simple method for determination of glomerular filtration rate. Scand J Clin Lab Invest 1972; 30: 271-274.
- 15.- Norden G, Lennerling A, Nyberg G. Low absolute glomerular filtration rate in the living kidney donor: a risk factor for graft loss. Transplantation 2000; 70: 1360.